

· 临床研究 ·

老年冠心病患者血尿酸水平与冠状动脉病变程度的相关性

陈 亮, 陈 韬, 白 元, 秦永文*

(第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433)

【摘要】目的 探讨老年冠心病患者血尿酸水平与冠状动脉病变范围及狭窄程度的关系。**方法** 选取289例经冠状动脉造影确诊冠心病(管腔狭窄 $\geq 50\%$)的70岁以上老年冠心病患者。采用Gensini积分评价冠状动脉病变严重程度。术前检查血尿酸水平。对比分析患者血尿酸水平与冠状动脉狭窄程度及范围的关系。**结果** 289例患者中单支病变组、双支病变组和多支病变组患者的血尿酸水平差异无统计学意义[(0.358 ± 0.102) vs (0.379 ± 0.112) vs (0.366 ± 0.112), $P > 0.05$], 不同Gensini积分组患者的血尿酸水平差异无统计学意义[(0.360 ± 0.100) vs (0.375 ± 0.119) vs (0.369 ± 0.100) vs (0.370 ± 0.123), $P > 0.05$], 尿酸正常组与高尿酸血症组患者的Gensini积分差异无统计学意义[(37.138 ± 24.934) vs (41.887 ± 35.294), $P > 0.05$]。单独分析男性患者和女性患者, 单支病变组、双支病变组和多支病变组的血尿酸水平差异均无统计学意义, 不同Gensini积分组患者的血尿酸水平差异无统计学意义。**结论** 目前尚缺乏证据证明血尿酸水平可以作为老年冠心病患者冠状动脉病变严重程度的危险因素或预测因子。

【关键词】 冠心病; 血尿酸; 老年人

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00053

Correlation of serum uric acid level with severity of coronary stenosis in elderly patients with coronary heart disease

CHEN Liang, CHEN Tao, BAI Yuan, QIN Yongwen*

(Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the correlation between serum level of uric acid and severity of coronary lesions in elderly patients with coronary heart disease. **Methods** A cohort of 289 elderly patients with age over 70 years suffering from angiographically identified coronary artery disease (diameter stenosis $\geq 50\%$ of lumen narrowing) admitted to our department from January 2011 to August 2012 were enrolled in this study. The severity of coronary artery disease was assessed by Gensini score. Preoperative serum uric acid level was measured with an automatic biochemical analyzer. The correlation of serum uric acid level with the extent and severity of coronary stenosis was analyzed. **Results** There was no significant difference in serum level of uric acid among the single-, double- and multiple-vessel lesion groups [(0.358 ± 0.102) vs (0.379 ± 0.112) vs (0.366 ± 0.112), $P > 0.05$]. No significant difference was seen in serum level of uric acid among the senile with different severity of coronary artery stenosis [(0.360 ± 0.100) vs (0.375 ± 0.119) vs (0.369 ± 0.100) vs (0.370 ± 0.123), $P > 0.05$]. There was no significant difference in the severity of coronary artery stenosis (Gensini score) between normal uric acid group and hyperuricemia group [(37.138 ± 24.934) vs (41.887 ± 35.294), $P > 0.05$]. For male and female patients, there was still no significant difference in serum uric acid levels among the single-, double- and multiple-vessel lesion groups. The patients with different Gensini scores had no significant difference in serum uric acid level. **Conclusion** No adequate evidence shows that serum uric acid level can be used as a risk factor or predictor for the severity of coronary lesions among elderly patients with coronary heart disease.

【Key words】 coronary heart disease; uric acid; elderly

高尿酸血症常与传统的代谢性心血管危险因素伴发, 一直被认为是代谢异常的标志之一。目前估计我国约有高尿酸血症者1.2亿, 约占总人口的10%,

高发年龄为中老年男性和绝经后女性^[1], 老年人高尿酸血症的发病率显著高于年轻人。高尿酸血症可导致血管内皮功能障碍以及平滑肌细胞增殖的易

收稿日期: 2012-12-10; 修回日期: 2013-01-28

陈韬, 为共同第一作者

通讯作者: 秦永文, Tel: 021-31161257, E-mail: qyw2009@163.com

化,可能与动脉粥样硬化的进程相关,但高尿酸血症作为冠心病的独立危险因素仍存在争议^[2]。血尿酸水平的升高对于冠心病患者冠状动脉病变的情况以及严重程度是否有影响?血尿酸水平能否作为冠状动脉病变情况及严重程度的一个独立的预测因子?本研究通过回顾性分析第二军医大学长海医院住院治疗的经冠状动脉造影证实为冠心病患者的临床资料,旨在评价血尿酸水平与老年冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2011年1月至2012年8月在第二军医大学长海医院住院治疗的70岁以上(不含70岁)老年冠心病患者289例。所有患者均接受冠状动脉造影检查明确冠心病诊断。主要排除标准包括诊断明确的ST段抬高心肌梗死和既往有明确心肌梗死病史的患者。

1.2 研究方法

全部患者的冠状动脉造影检查均由心血管介入专业医师操作,造影路径根据术者经验及患者个体条件选取经桡动脉入路或经股动脉入路,分别行左、右冠状动脉造影,常规取左前斜位、右前斜位加头、足轴状位投影,由至少2名有经验的介入医师根据肉眼观察冠状动脉病变支数及狭窄程度,以血管直径丧失的百分数来判断冠状动脉内狭窄程度,以各投影体位中最严重的病变程度作为血管狭窄程度。

本研究中冠心病的诊断标准:经冠状动脉造影检查证实至少1支心外膜下冠状动脉主支或其主要分支内径狭窄 $\geq 50\%$ 。心外膜下冠状动脉主支包括左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉。

冠状动脉狭窄程度评价:本研究采用Gensini积分对冠状动脉狭窄程度进行定量评价^[3]。管腔狭窄 $\leq 25\%$ 记1分,26%~50%记2分,51%~75%记4分,76%~90%记8分,91%~99%记16分,完全闭塞记32分。狭窄程度评分乘以病变部位评分为每处病变的积分,每例患者的积分为所有病变的积分的总和。

血尿酸水平的测定:所有患者于入院第1天清晨

空腹抽取静脉血3ml置于干燥管中,应用Hitachi 7600-120D全自动分析仪进行检测。

1.3 统计学处理

运用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用t检验,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征

289例患者中,男性172例,女性117例,年龄范围71~93岁,平均年龄(76.80 ± 4.55)岁。其中男性患者和女性患者在年龄、收缩压、舒张压、体质指数、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐水平等方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 血尿酸水平与冠状动脉病变支数的相关性分析

根据患者冠状动脉病变支数的不同将患者分为单支病变组、双支病变组和多支病变组。对各组样本比较采用方差分析,结果显示不同血管病变支数组患者的血尿酸水平差异无统计学意义。进一步分别比较男性患者和女性患者冠状动脉病变支数与血尿酸水平,差异均无统计学意义(表2)。

表1 不同性别冠心病患者的临床特征分析
Table 1 Clinical features of different gender of patients with coronary artery disease ($\bar{x} \pm s$)

项目	男性(n=172)	女性(n=117)
年龄(岁)	76.90 ± 4.77	76.65 ± 4.26
SBP(mmHg)	132.45 ± 19.96	129.58 ± 17.63
DBP(mmHg)	80.00 ± 13.80	81.43 ± 14.38
BMI(kg/m ²)	24.18 ± 2.47	23.65 ± 2.21
FBG(mmol/L)	5.84 ± 1.51	5.86 ± 1.58
TC(mmol/L)	5.31 ± 1.11	5.23 ± 0.97
TG(mmol/L)	1.66 ± 0.40	1.62 ± 0.33
HDL-C(mmol/L)	0.99 ± 0.28	0.98 ± 0.29
LDL-C(mmol/L)	2.35 ± 0.81	2.36 ± 0.89
Scr(mmol/L)	78.35 ± 28.786	76.64 ± 24.80

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; Scr: 肌酐

表2 冠状动脉病变支数与血尿酸水平的比较
Table 2 Association between SUA level and coronary artery stenosis (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	总体		男性		女性	
	n	尿酸	n	尿酸	n	尿酸
单支病变组	96	0.36 ± 0.10	53	0.38 ± 0.11	43	0.33 ± 0.08
双支病变组	91	0.38 ± 0.11	51	0.42 ± 0.12	40	0.33 ± 0.09
多支病变组	102	0.37 ± 0.11	68	0.38 ± 0.12	34	0.34 ± 0.10

2.3 血尿酸水平与冠状动脉病变程度 (Gensini积分) 的相关性分析

根据四分位数法按照Gensini积分将本研究中所有的患者分为4组。分别为 ≤ 20 , $21 \sim 30.5$, $31 \sim 49$, ≥ 49.5 。采用方差分析对各组样本进行统计学分析。结果显示不同冠状动脉病变程度组患者的血尿酸水平差异无统计学意义。采用同样方法分别比较男性患者和女性患者冠状动脉病变程度与血尿酸水平的关系, 结果显示无论在男性患者还是女性患者中, 冠状动脉病变程度与血尿酸水平均无显著相关性 (表3)。另外, 按照血尿酸水平的正常参考值范围 $0.15 \sim 0.42 \text{ mmol/L}$, 将患者分为尿酸正常组和高尿酸血症组, 两组数据比较采用t检验。结果显示两组间患者冠状动脉病变严重程度 (Gensini积分) 差异无统计学意义 [(37.14 ± 24.93) vs (41.89 ± 35.29) , $P > 0.05$]。

3 讨论

冠心病是由多种危险因素共同作用所致的慢性疾病, 尿酸可以直接影响血管内皮的功能, 与动脉粥样硬化的发生、发展存在一定的相关性^[4], 而高尿酸血症与冠心病的发生率及生存率都密切相关^[5]。

尿酸曾被视为一种有效的抗氧化物质, 例如可以抑制低密度脂蛋白胆固醇的氧化^[6]。基于上述考虑, 冠心病患者尿酸水平的升高可能是对促炎症反应的代偿。但近期一些基于细胞和动物水平的研究指出, 在特定环境下尿酸可能同样具有促氧化性, 进而降低一氧化氮的生物利用度, 导致血管内皮功能障碍、高血压和胰岛素抵抗^[6]。高尿酸血症还可通过减少一氧化氮合酶进而损害了内皮依赖的血管舒张反应。Kuwahata等^[7]发现了女性体内尿酸与冠状动脉微血管内皮功能的相关性。报道称尿酸促进了血管平滑肌增殖, 正向调节血小板源性生长因子和单核细胞趋化蛋白-1的表达^[8]。

但基因学分析却未能支持尿酸在血管的病理改

变中的作用。德国心肌梗死家族研究发现一些单核苷酸的多态性决定了血尿酸的水平, 但未显示与冠心病有关^[9]。多态现象与血尿酸的关系也不与代谢综合征以及2型糖尿病相关^[10]。另外, 组织缺血时黄嘌呤氧化酶的活性变化促进了活性氧和尿酸的产生, 从而引起内皮功能障碍。别嘌呤醇可以降低尿酸含量, 从而改善内皮依赖的血管反应。然而, 别嘌呤醇抑制黄嘌呤氧化酶可能减少过氧化氢的生成进而改善氧化应激, 该作用是独立于尿酸以外的^[11]。基于上述事实, 尿酸对心血管系统的保护或破坏机制目前尚不十分明确。

本研究通过回顾性分析发现, 随着冠状动脉病变支数以及冠状动脉狭窄程度的增加, 患者的血尿酸水平并没有随之升高, 总体差异无统计学意义。对血尿酸水平正常和高尿酸血症的两组患者进行比较, 同样未发现两组患者的冠状动脉病变严重程度 (Gensini积分) 差异存在统计学意义。目前的研究多局限于血尿酸水平与冠心病的总死亡率、心血管死亡率等预后的相关性, 并且由于合并用药及合并症等问题, 使试验结果存在一定的局限性。近期一项荟萃分析显示尿酸仅与冠心病和临床结局弱相关, 且只在女性中较明显^[12]。但该分析结果的局限性在于研究的临床异质性, 缘于对高尿酸血症不同的定义以及统计模型和评价标准的不同。事实上, 如利尿剂等合并的药物治疗以及合并其他疾病并未能得到充分的评价。GREACE研究显示在冠心病患者中, 阿托伐他汀能够显著降低血尿酸水平^[13]。然而, 在该项研究中, 他汀显著改善了肾功能, 这可能是尿酸水平和临床结果改善的主要原因。而De Luca等^[14]研究发现, 在校正了基线混淆因素后, 尿酸与冠心病流行和严重程度之间并不存在相关性。亚组分析显示尿酸与颈动脉内膜中层厚度之间也不相关。因此, 目前尚缺乏足够的证据证明尿酸能够作为冠状动脉病变程度的预测因子和危险因素, 需要更多的前瞻性研究来进一步探讨这一问题。

本研究的局限性: 首先, 所有患者的血尿酸水平测定均为单次测量, 可能存在测量误差。第二,

表3 冠状动脉病变程度 (Gensini积分) 与血尿酸水平的比较

Table 3 Association between SUA level and Gensini score

(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Gensini积分	总体		男性		女性	
	n	尿酸(mmol/L)	n	尿酸(mmol/L)	n	尿酸(mmol/L)
≤ 20	90	0.36 ± 0.10	46	0.39 ± 0.11	44	0.33 ± 0.08
$21 \sim 30.5$	55	0.38 ± 0.12	36	0.40 ± 0.13	19	0.33 ± 0.09
$31 \sim 49$	72	0.37 ± 0.10	39	0.39 ± 0.10	33	0.34 ± 0.10
≥ 49.5	72	0.37 ± 0.12	51	0.39 ± 0.13	21	0.33 ± 0.11

本研究所纳入的患者中均为70岁以上的老年患者,由于高血压、糖尿病等多种合并症所服用的药物可能影响结果的准确性。第三,本研究是回顾性研究,其严谨性和科学性较前瞻性研究差。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. 中国临床医生, 2011, 39(02): 73-77.
- [2] Zoppini G, Targher G, Bonora E. The role of serum uric acid in cardiovascular disease in type 2 diabetic and non-diabetic subjects: a narrative review[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(11): 881-886.
- [3] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606.
- [4] Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, *et al.* Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis——data from a prospective observational cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(2): R66.
- [5] Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, *et al.* Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(10): 1104-1110.
- [6] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. J Clin Invest, 2010, 120(6): 1791-1799.
- [7] Kuwahata S, Hamasaki S, Ishida S, *et al.* Effect of uric acid on coronary microvascular endothelial function in women: association with eGFR and ADMA[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(3): 259-269.
- [8] Kanellis J, Watanabe S, Li JH, *et al.* Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells *via* mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2[J]. Hypertension, 2003, 41(6): 1287-1293.
- [9] Stark K, Reinhard W, Grassl M, *et al.* Common polymorphisms influencing serum uric acid levels contribute to susceptibility to gout, but not to coronary artery disease[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e7729.
- [10] Brandstatter A, Kiechl S, Kollerits B, *et al.* Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1662-1667.
- [11] Desco MC, Asensi M, Marquez R, *et al.* Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol[J]. Diabetes, 2002, 51(4): 1118-1124.
- [12] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(2): 170-180.
- [13] Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, *et al.* Effect of statins *versus* untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(4): 589-599.
- [14] De Luca G, Secco GG, Santagostino M, *et al.* Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(5): 426-433.

(编辑: 胡晓晖)